

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém dapagliflozina propanodiol mono-hidratada equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Ebymect contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película castanhos, biconvexos, ovais com 9,5 x 20 mm, com a gravação “5/850” numa face e com a gravação “1067” na outra face.

Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelos, biconvexos, ovais com 10,5 x 21,5 mm, com a gravação “5/1000” numa face e com a gravação “1069” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ebymect é indicado em adultos para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício:

- em doentes inadequadamente controlados, com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes em doentes inadequadamente controlados com metformina e estes medicamentos.
- em doentes a receber tratamento com a associação de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados.

Para os resultados de estudos relativos a associações de terapêuticas, efeitos sobre o controlo glicémico, acontecimentos cardiovasculares, e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (taxa de filtração glomerular [TFG] \geq 90 ml/min)

A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia. Cada comprimido contém uma dose fixa de dapagliflozina e metformina (ver secção 2).

Para doentes inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou metformina em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes

Doentes inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes devem receber uma dose diária total de Ebymect equivalente a 10 mg de dapagliflozina, mais a dose diária total de metformina, ou a dose terapêutica adequada mais próxima, já em utilização. Quando Ebymect é utilizado em associação com a insulina ou um secretagogo de insulina como a sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Para doentes que mudam de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados

Doentes que mudam de dapagliflozina (dose diária total 10 mg) e metformina em comprimidos separados para Ebymect, devem receber as mesmas doses diárias de dapagliflozina e metformina já utilizadas ou a dose terapêutica mais próxima e adequada de metformina.

Populações especiais

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, posteriormente, pelo menos anualmente. Em doentes com risco aumentado de progressão adicional do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p.ex., a cada 3-6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG $<$ 60 ml/min.

Se não estiver disponível a dose adequada de Ebymect, devem ser utilizados os componentes individuais em vez da combinação de dose fixa.

Tabela 1. Posologia em doentes com compromisso renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dose máxima diária é de 3.000 mg. A redução da dose pode ser considerada em relação ao declínio da função renal.	Dose máxima diária total é de 10 mg.
45-59	Dose máxima diária é de 2.000 mg. A dose inicial é no máximo metade da dose máxima.	A dapagliflozina não deve ser iniciada. Dose máxima diária total é de 10 mg.
30-44	Dose máxima diária é de 1.000 mg. A dose inicial é no máximo metade da	Não se recomenda dapagliflozina.

	dose máxima.	
< 30	Metformina é contraindicada.	Não se recomenda dapagliflozina.

Compromisso hepático

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Idosos (≥ 65 anos)

Uma vez que a metformina é eliminada em parte pelos rins, e porque os doentes idosos são mais suscetíveis a ter a função renal diminuída, este medicamento deve ser usado com precaução à medida que a idade aumenta. É necessário monitorizar a função renal para prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos doentes idosos (ver secções 4.3 e 4.4). Deverá ser considerado o risco de depleção de volume com a dapagliflozina (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ebymect em crianças e adolescentes dos 0 até < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ebymect deve ser administrado duas vezes por dia, com as refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas com metformina.

4.3 Contraindicações

Ebymect é contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2);
- situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infeção grave,
 - choque;
- doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - enfarte do miocárdio recente,
 - choque;
- compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2);
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), o Ebymect deve ser temporariamente interrompido, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou os cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Ebymect e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ($< 7,35$), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Função renal

A eficácia glicémica de dapagliflozina é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e está provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave. Não se recomenda iniciar Ebymect em doentes com TFG < 60 ml/min e deve ser descontinuado com TFG persistentemente abaixo de 45 ml/min (ver secção 4.2).

A metformina é excretada pelos rins, e a insuficiência renal moderada a grave aumenta o risco de acidose láctica (ver secção 4.4).

Monitorização da função renal:

A função renal deve ser avaliada:

- Antes do início do tratamento e, depois, com regularidade (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Para função renal com níveis de TFG < 60 ml/min e em doentes idosos, pelo menos 2 a 4 vezes por ano.
- Antes de iniciar medicação concomitante que pode reduzir a função renal e depois periodicamente.
- Se a função renal cair persistentemente abaixo de TFG < 45 ml/min, o tratamento deve ser descontinuado.
- A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se precaução especial em situações em que a função renal pode ficar comprometida, por exemplo quando se inicia terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou quando se inicia tratamento com um AINE.

Utilização em doentes em risco de depleção de volume e/ou hipotensão

Devido ao seu mecanismo de ação, a dapagliflozina aumenta a diurese que pode originar uma diminuição modesta da tensão arterial, observada em estudos clínicos (ver secção 5.1). Que pode ser mais pronunciada em doentes com concentrações glicémicas aumentadas.

Deverá ser tomada precaução em doentes para os quais a dapagliflozina ao induzir redução na tensão arterial pode representar um risco, tais como doentes em terapêutica anti-hipertensiva com uma história de hipotensão ou doentes idosos.

No caso de situações intercorrentes que podem levar à depleção de volume (p.ex. doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (p.ex. exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito e eletrólitos). Recomenda-se interrupção temporária do tratamento com este medicamento para doentes que desenvolvam depleção de volume até a depleção estar corrigida (ver secção 4.8).

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos apresentando risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), incluindo dapagliflozina. Em alguns dos casos a condição apresentada foi atípica observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de dapagliflozina.

Deverá ser considerado risco de cetoacidose diabética no caso de ocorrerem sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Se ocorrerem estes sintomas os doentes devem ser imediatamente avaliados para cetoacidose, independentemente do nível de glicemia.

Nos doentes em que se suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com dapagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas *major* ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetona nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de cetona no sangue em vez de na urina. O tratamento com dapagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar dapagliflozina, devem ser tidos em consideração na história clínica do doente os fatores que possam predispor a cetoacidose.

Os doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem doentes com uma baixa reserva funcional da célula-beta (p.ex. doentes com diabetes tipo 2 com péptido-C diminuído ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes para os quais as doses de insulina são reduzidas e doentes com aumentos nas necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não se recomenda reiniciar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia enquanto tomavam inibidor do SGLT2, a menos que claramente se identifique e se resolva outro fator precipitante.

A segurança e a eficácia de Ebymect em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e Ebymect não deve ser utilizado para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Que em estudos na diabetes *mellitus* tipo 1, a CAD foi notificada com frequência frequente.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos raros de fasciite necrotizante do períneo (também designada por «gangrena de Fournier») em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2 (ver secção 4.8). É uma reação rara mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasciite necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Ebysect deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Infeções do trato urinário

A excreção urinária de glucose pode estar associada com um aumento do risco de infeção do trato urinário; pelo que, a interrupção temporária do tratamento deve ser considerada quando se tratam pielonefrite ou urosepsis.

Idosos (≥ 65 anos)

Os doentes idosos podem estar em maior risco de depleção de volume e é mais provável estarem tratados com diuréticos.

Os doentes idosos são mais suscetíveis de ter compromisso da função renal, e/ou de serem tratados com medicamentos anti-hipertensores que podem causar alterações na função renal tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores tipo 1 do recetor da angiotensina II (ARA). Aplicam-se as mesmas recomendações para a função renal aos doentes idosos bem como a todos os doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

Insuficiência cardíaca

Não existe experiência em estudos clínicos com a dapagliflozina na classe IV da *New York Heart Association* (NYHA).

Amputações dos membros inferiores

Em ensaios clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor SGLT2, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés). Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes com diabetes é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina dos pés.

Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, doentes a tomar este medicamento irão apresentar testes positivos para a glucose na sua urina.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Ebysect deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Cirurgia

A utilização de Ebymect deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Uma vez que este medicamento contém metformina, um doente com diabetes tipo 2 anteriormente bem controlado que desenvolva anomalias laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser imediatamente avaliado para evidência de cetoacidose ou de acidose láctica. A avaliação deverá incluir níveis de eletrólitos séricos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas corretivas apropriadas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de doses múltiplas de dapagliflozina e metformina não alterou significativamente o perfil farmacocinético quer da dapagliflozina ou da metformina em indivíduos saudáveis.

Não foram realizados estudos de interação para Ebymect. Os textos seguintes refletem a informação disponível sobre cada uma das substâncias ativas individualmente.

Dapagliflozina

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

Este medicamento pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, como as sulfonilureias, provocam hipoglicemia. Assim, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com dapagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

O metabolismo da dapagliflozina é principalmente via conjugação do glicuronídeo mediado pela UDP-glicuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9).

Em estudos *in vitro*, a dapagliflozina não inibiu o citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nem induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Assim, não é esperado que este medicamento altere a depuração metabólica de medicamentos administrados concomitantemente e que são metabolizados por estas enzimas.

Efeitos de outros medicamentos na dapagliflozina

Estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, sugerem que a farmacocinética da dapagliflozina não é alterada pela pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibose, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou sinvastatina.

Após administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos) foi observada uma diminuição de 22% na exposição sistémica (AUC) de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico. Não é

esperado um efeito clinicamente relevante com outros indutores (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Após administração concomitante de dapagliflozina com ácido mefenâmico (um inibidor da UGT1A9), foi observado um aumento de 55% na exposição sistémica de dapagliflozina, mas sem efeito clinicamente relevante na excreção urinária de glucose nas 24-horas. Não se recomenda qualquer ajuste posológico.

Efeitos da dapagliflozina noutros medicamentos

Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando essencialmente um desenho de dose única, a dapagliflozina não alterou a farmacocinética da pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan, digoxina (um substrato da P-gp) ou varfarina (S-varfarina, um substrato do CYP2C9), ou os efeitos anticoagulantes da varfarina medidos pelo INR (Razão Internacional Normalizada). A associação de uma dose única de dapagliflozina 20 mg e sinvastatina (um substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 19% na AUC da sinvastatina e num aumento de 31% na AUC do ácido da sinvastatina. Os aumentos da exposição da sinvastatina e do ácido da sinvastatina não foram considerados clinicamente relevantes.

Interferência com o teste 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o teste 1,5-AG dado que as determinações do 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo glicémico em doentes a tomar inibidores SGLT2. Recomenda-se a utilização de métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Metformina

Utilização concomitante não recomendada

As substâncias catiónicas que são eliminadas por secreção renal tubular (p.ex. cimetidina) poderão interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte renais tubulares comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis normais demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a exposição sistémica (AUC) à metformina e em cerca de 81% a C_{max} . Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento diabético.

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático devido à metformina, a substância ativa deste medicamento (ver secção 4.4). Deve evitar-se o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Ebysect deve ser interrompida antes, ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e na sua interrupção.

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p.ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tal como as sulfonilureias, provocam hipoglicemia. Assim, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou secretagogos de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizados em associação com metformina (ver secções 4.2 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Ebymect ou dapagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em ratos tratados com dapagliflozina revelaram toxicidade no desenvolvimento dos rins no período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez humana (ver secção 5.3). Pelo que, não se recomenda a utilização deste medicamento durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Um número limitado de dados disponíveis da utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais com metformina não indicam efeitos nocivos com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto (ver secção 5.3).

Quando uma doente planeie engravidar, e durante a gravidez, recomenda-se que a diabetes não seja tratada com este medicamento, mas seja utilizada insulina para manter os níveis de glicemia o mais próximo possível do normal, para reduzir o risco de malformações do feto associadas com níveis de glicemia anormais.

Amamentação

Desconhece-se se este medicamento ou dapagliflozina (e/ou os seus metabolitos) são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de dapagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito deste medicamento ou de dapagliflozina na fertilidade dos humanos. A dapagliflozina não revelou efeitos na fertilidade de ratos macho e fêmea, em qualquer dose testada. Para a metformina, os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ebymect sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando este medicamento é utilizado em associação com medicamentos hipoglicemiantes conhecidos por causarem hipoglicemia.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foi demonstrada bioequivalência de Ebymect com a administração concomitante de dapagliflozina e metformina (ver secção 5.2). Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com comprimidos de Ebymect.

Dapagliflozina mais metformina

Resumo do perfil de segurança

Numa análise de 5 estudos controlados com placebo, de dapagliflozina em associação com metformina, os resultados de segurança foram similares aos da análise agrupada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, de dapagliflozina (ver abaixo Dapagliflozina, *Resumo do perfil de segurança*). Não foram identificadas reações adversas adicionais no grupo da associação de dapagliflozina e metformina comparativamente às notificadas para os componentes isoladamente. Na análise agrupada realizada em separado de dapagliflozina em associação à metformina, 623 indivíduos foram tratados com dapagliflozina 10 mg em associação à metformina e 523 foram tratados com placebo mais metformina.

Dapagliflozina

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos na diabetes tipo 2, mais de 15.000 doentes foram tratados com dapagliflozina.

A avaliação primária de segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos de curta duração (até 24 semanas), controlados com placebo, com 2.360 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg e 2.295 tratados com placebo.

No estudo de resultados cardiovasculares da dapagliflozina (ver secção 5.1), 8.574 doentes receberam dapagliflozina 10 mg e 8.569 receberam placebo, por um tempo de exposição mediano de 48 meses. No total, houve 30.623 doentes-anos de exposição à dapagliflozina.

As reações adversas notificadas com mais frequência em todos os estudos clínicos foram as infeções genitais.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em estudos clínicos controlados com placebo de dapagliflozina mais metformina, estudos clínicos de dapagliflozina e estudos clínicos de metformina e experiência pós-comercialização. Nenhuma foi identificada como relacionada com a dose. As reações adversas abaixo mencionadas estão listadas de acordo com a frequência e classes de sistemas de órgãos. As categorias de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas em ensaios clínicos com dapagliflozina e metformina de liberação imediata e dados pós-comercialização^a

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
<i>Infeções e infestações</i>		Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas ^{*,b,c} Infecção do trato urinário ^{*,b,d}	Infeção fúngica ^{**}		Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier) ^{b,k}
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipoglicemia (quando utilizado com SU ou insulina) ^b		Depleção de volume ^{**b,e} Sede ^{**}	Cetoacidose diabética ^{b,k,l}	Acidose láctica [§] Carência de vitamina B12 ^{h,§}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Alteração do paladar [§] Tonturas			
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Sintomas gastrointestinais ^{l,§}		Obstipação ^{**} Boca seca ^{**}		
<i>Afeções hepatobiliares</i>					Afeções da função hepática [§] Hepatite [§]
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Erupção cutânea ^m			Urticária [§] Eritema [§] Prurido [§]
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Dorsalgia [*]			
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Disúria [*] Poliúria ^{*,f}	Noctúria ^{**}		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Prurido vulvovaginal ^{**} Prurido genital ^{**}		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Hematócrito aumentado [§] Depuração renal da creatina diminuída durante o tratamento inicial ^b Dislipidemia ^l	Creatininemia aumentada durante o tratamento inicial ^{**b} Ureia no sangue aumentada ^{**} Peso diminuído ^{**}		

^aA tabela mostra as reações adversas identificadas até às 24-semanas (curta duração) independentemente do resgate glicémico, exceto as marcadas com §, para as quais as reações adversas e as categorias de frequência são baseadas em informação do Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na União Europeia.

^bVer abaixo subsecção correspondente para informação adicional.

^cVulvovaginite, balanite e infeções genitais relacionadas inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: infeção vulvovaginal micótica, infeção vaginal, balanite, infeção fúngica genital, candidíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite por *Candida*, candidíase genital, infeção genital, infeção genital masculina, infeção peniana, vulvite, vaginite bacteriana, abscesso vulvar.

^dInfeção do trato urinário inclui os seguintes termos preferenciais, listados por ordem de frequência notificada: infeção do trato urinário, cistite, infeção do trato urinário por *Escherichia*, infeção das vias genitourinárias, pielonefrite, trigonite, uretrite, infeção renal e prostatite.

^eDepleção de volume inclui, p.ex. os termos preferenciais pré-definidos: desidratação, hipovolémia, hipotensão.

^fPoliúria inclui os termos preferenciais: poliaquiúria, poliúria, aumento do débito urinário.

^gVariações médias desde o início no hematócrito foram de 2,30% para dapagliflozina 10 mg *versus* -0,33% para placebo. Valores de hematócrito > 55% foram notificados em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg *versus* 0,4% dos indivíduos placebo.

^hO tratamento de longa duração com metformina tem sido associado a uma diminuição da absorção de vitamina B12 o que pode resultar muito raramente numa deficiência de vitamina B12 (p.ex. anemia megaloblastica) clinicamente significativa.

ⁱSintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

^jPercentagem média de variação desde o início para dapagliflozina 10 mg *versus* placebo, foi respetivamente: colesterol total 2,5% *versus* 0,0%; colesterol HDL 6,0% *versus* 2,7%; colesterol LDL 2,9% *versus* -1,0%; triglicéridos -2,7% *versus* -0,7%.

^kVer secção 4.4

^lNotificado no estudo de resultados cardiovasculares em doentes com diabetes tipo 2. A frequência é baseada na taxa anual

^mA reação adversa foi identificada através de vigilância pós-comercialização com a utilização de dapagliflozina. Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos, listados por ordem de frequência em ensaios clínicos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção pruriginosa, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção pustulosa, erupção vesiculosa, e erupção eritematosa. Em ensaios clínicos controlados com substância ativa e placebo (dapagliflozina, N=5.936, todos os grupos controlo, N=3.403), a frequência de erupção cutânea foi semelhante para dapagliflozina (1,4%) e para todos os grupos controlo (1,4%), respetivamente.

*Notificadas em $\geq 2\%$ dos indivíduos e mais $\geq 1\%$ e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

**Notificadas pelo investigador como possivelmente relacionadas, provavelmente relacionadas ou relacionadas com o tratamento do estudo e notificadas em $\geq 0,2\%$ dos indivíduos e mais $\geq 0,1\%$ e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Dapagliflozina mais metformina

Hipoglicemia

Em estudos com dapagliflozina em associação combinada com metformina, foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia com frequências semelhantes no grupo tratado com dapagliflozina 10 mg mais metformina (6,9%) e no grupo placebo mais metformina (5,5%). Não foram notificados acontecimentos *major* de hipoglicemia. Observações semelhantes foram feitas para a associação de dapagliflozina com metformina em doentes sem tratamento prévio.

Num estudo em associação combinada à metformina e uma sulfonilureia, até às 24 semanas, foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia em 12,8% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais metformina e uma sulfonilureia e em 3,7% dos indivíduos que

receberam placebo mais metformina e uma sulfonilureia. Não foram notificados episódios *major* de hipoglicemia.

Dapagliflozina

Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas

Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, foram notificadas vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas em 5,5% e 0,6% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. A maioria das infecções foi ligeira a moderada, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram na descontinuação do tratamento com dapagliflozina. Estas infecções foram mais frequentes no sexo feminino (8,4% e 1,2% para dapagliflozina e placebo, respetivamente), e os indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter uma infecção recorrente.

No estudo de resultados cardiovasculares de dapagliflozina, o número de doentes com acontecimentos adversos graves de infecções genitais foi pequeno e equilibrado: 2 doentes em cada um dos grupos dapagliflozina e placebo.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados na utilização pós-comercialização casos de gangrena de Fournier em doentes a tomar inibidores do SGLT2, incluindo dapagliflozina (ver secção 4.4).

No estudo de resultados cardiovasculares de dapagliflozina com 17.160 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados um total de 6 casos de gangrena de Fournier, um no grupo tratado com dapagliflozina e 5 no grupo placebo.

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia depende do regime terapêutico de base utilizado em cada estudo.

Nos estudos da dapagliflozina em associação com metformina ou em associação com sitagliptina (com ou sem metformina), a frequência de episódios *minor* de hipoglicemia foi semelhante (< 5%) entre grupos de tratamento, incluindo placebo, até às 102 semanas de tratamento. Em todos os estudos, os acontecimentos *major* de hipoglicemia foram pouco frequentes e comparáveis entre grupos tratados com dapagliflozina ou placebo. Num estudo de terapêutica adjuvante à insulina foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia (ver secção 4.5).

Num estudo adjuvante à insulina até às 104 semanas, foram notificados episódios *major* de hipoglicemia em 0,5% e 1,0% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg mais insulina nas Semanas 24 e 104, respetivamente, e em 0,5% dos indivíduos dos grupos tratados com placebo mais insulina nas Semanas 24 e 104. Nas Semanas 24 e 104 foram notificados episódios *minor* de hipoglicemia, respetivamente, em 40,3% e 53,1% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais insulina e em 34,0% e 41,6% dos indivíduos que receberam placebo mais insulina.

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina, não foi observado o aumento do risco de hipoglicemia *major* com a terapêutica de dapagliflozina em comparação com o placebo. Acontecimentos *major* de hipoglicemia foram notificados em 58 (0,7%) doentes tratados com dapagliflozina e 83 (1,0%) doentes tratados com placebo.

Depleção de volume

Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, foram notificadas reações sugestivas de depleção de volume (incluindo, notificações de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) em 1,1%

e 0,7% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente; ocorreram reações graves em < 0,2% dos indivíduos distribuídas entre a dapagliflozina 10 mg e placebo (ver secção 4.4).

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina, o número de doentes com acontecimentos sugestivos de depleção de volume foi equilibrado entre os grupos de tratamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente. Foram notificados acontecimentos adversos graves, 81 (0,9%) e 70 (0,8%) no grupo dapagliflozina e placebo, respetivamente. Os acontecimentos foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento em todos os subgrupos de idade, utilização de diuréticos, tensão arterial e utilização de IECA/ARA. Em doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² no início do estudo, houve 19 acontecimentos de acontecimentos adversos graves sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 13 acontecimentos no grupo placebo.

Cetoacidose diabética

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina, com um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados acontecimentos de CAD em 27 doentes no grupo dapagliflozina 10 mg e 12 doentes no grupo placebo. Os acontecimentos ocorreram com distribuição uniforme ao longo do período do estudo. Dos 27 doentes com acontecimentos de CAD no grupo dapagliflozina, 22 estavam em tratamento concomitante com insulina no momento do acontecimento. Os fatores precipitantes de CAD foram os esperados numa população com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

Numa análise agrupada de 13-estudos de segurança, foram notificadas mais frequentemente infeções do trato urinário para a dapagliflozina em comparação com placebo (4,7% *versus* 3,5%, respetivamente; ver secção 4.4). A maioria das infeções foram ligeiras a moderadas, e os indivíduos responderam ao ciclo inicial de tratamento convencional e raramente resultaram em descontinuação do tratamento com dapagliflozina. Estas infeções foram mais frequentes no sexo feminino, e indivíduos com história prévia foram mais propensos a ter uma infeção recorrente.

No estudo de resultados cardiovasculares com dapagliflozina, os acontecimentos graves de infeções do trato urinário foram notificados com menor frequência com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo, 79 (0,9%) acontecimentos *versus* 109 (1,3%) acontecimentos, respetivamente.

Creatinina aumentada

Reações adversas relacionadas com creatinina aumentada foram agrupadas (p.ex. depuração renal da creatina diminuída, compromisso renal, creatininemia aumentada e taxa de filtração glomerular diminuída). Este agrupamento de reações foi notificado em 3,2% e 1,8% de doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Em doentes com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (TFG_e inicial ≥ 60 ml/min/1,73 m²) este agrupamento de reações foi notificado em 1,3% e 0,8% dos doentes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Estas reações foram mais frequentes em doentes com TFG_e inicial ≥ 30 e < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozina 10 mg *versus* 9,3% placebo).

Uma avaliação adicional de doentes que tiveram acontecimentos adversos renais relacionados mostrou que a maioria teve variações na creatinina sérica ≤ 0,5 mg/dl desde o início. Os aumentos na creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após descontinuação do tratamento.

No estudo de resultados cardiovasculares da dapagliflozina, incluindo doentes idosos e doentes com compromisso renal (TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m²), a TFGe diminuiu com o tempo em ambos os grupos de tratamento. A 1 ano, a TFGe média foi ligeiramente menor, e aos 4 anos, a TFGe média foi ligeiramente superior no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi estudada a remoção de dapagliflozina por hemodiálise. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Dapagliflozina

A dapagliflozina não revelou qualquer toxicidade em indivíduos saudáveis com doses orais únicas até 500 mg (50 vezes a dose humana máxima recomendada). Estes indivíduos apresentavam glucose detetável na urina relacionada com a dose para um período de tempo (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem notificações de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico, e sem efeito clinicamente relevante no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia foi semelhante ao placebo. Em estudos clínicos, em que doses diárias de toma única até 100 mg (10 vezes a dose humana máxima recomendada) foram administradas durante 2 semanas em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia foi ligeiramente superior à do placebo e não foi relacionada com a dose. As taxas de acontecimentos adversos incluindo desidratação ou hipotensão foram semelhantes ao placebo e não houve alterações relacionadas com a dose, clinicamente significativas, nos parâmetros laboratoriais, incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores da função renal.

Em caso de um acontecimento de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente.

Metformina

Sobredosagem elevada ou riscos concomitantes de metformina poderão causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada no hospitalar.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, Associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD15

Mecanismo de ação

Ebymeet associa dois medicamentos anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação diferentes e complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a dapagliflozina, um inibidor SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

Dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente (K_i : 0,55 nM), seletivo e reversível, do SGLT2.

O SGLT2 é expresso seletivamente no rim sem expressão detetável em mais de 70 outros tecidos incluindo fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, mama, bexiga e cérebro. O SGLT2 é o transportador predominantemente responsável pela reabsorção da glucose proveniente da filtração glomerular de volta para a circulação. Apesar da presença de hiperglicemia na diabetes tipo 2, a reabsorção da glucose filtrada persiste. A dapagliflozina melhora os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial ao reduzir a reabsorção renal da glucose, o que conduz à excreção urinária da glucose. Esta excreção da glucose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, e continua ao longo do intervalo de administração de 24-horas e mantém-se durante o tratamento. A quantidade de glucose eliminada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração glicêmica e da TFG. A dapagliflozina não prejudica a produção normal de glucose endógena em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina atua independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. Em estudos clínicos com dapagliflozina foi observada melhoria no modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA células-beta).

A excreção urinária de glucose (glicosúria) induzida pela dapagliflozina está associada a perda calórica e redução de peso. A inibição do co-transportador de sódio e glucose pela dapagliflozina está também associada a diurese ligeira e natriurese transitória.

A dapagliflozina não inibe outros transportadores da glucose importantes no transporte da glucose para o interior dos tecidos periféricos e é > 1.400 vezes mais seletiva para o SGLT2 *versus* o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção da glucose no intestino.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glucose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina e por conseguinte não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por diminuição da produção hepática de glucose inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação periférica de glucose e utilização no músculo;
- retardando a absorção intestinal da glucose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana da glucose (GLUT-1 e GLUT-4).

Efeitos farmacodinâmicos

Dapagliflozina

Em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, foi observado um aumento da quantidade de glucose excretada na urina após administração de dapagliflozina. Em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, numa dose de 10 mg/dia de dapagliflozina durante 12 semanas, foram excretadas aproximadamente 70 g de glucose na urina por dia (correspondentes a 280 kcal/dia). Foram observadas evidências de excreção de glucose sustentada em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 aos quais foi administrado 10 mg/dia de dapagliflozina até 2 anos.

Esta excreção urinária de glucose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e no aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2. O aumento do volume urinário em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com dapagliflozina 10 mg manteve-se até às 12 semanas e aproximou-se dos 375 ml/dia. O aumento do volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio, o qual não esteve associado com alterações nas concentrações de sódio sérico.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (durante 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução sustentada na concentração ácido úrico sérico. Às 24 semanas, as reduções nas concentrações de ácido úrico séricas variaram entre -48,3 até -18,3 micromoles/l (-0,87 até -0,33 mg/dl).

Comparou-se a farmacodinâmica da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia e da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia em indivíduos saudáveis. A inibição no estado estacionário, da reabsorção renal de glucose e a quantidade de glucose excretada na urina ao longo de um período de 24-horas foi a mesma para os dois regimes posológicos.

Metformina

Nos humanos, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio prazo ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos.

Em estudos clínicos, a utilização de metformina foi associada a um peso corporal estável ou perda de peso modesta.

Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular são complementares do tratamento da diabetes tipo 2.

Foi estudada a administração concomitante de dapagliflozina e metformina em indivíduos com diabetes tipo 2, inadequadamente controlados com dieta e exercício isoladamente, e em indivíduos inadequadamente controlados com metformina em monoterapia ou em associação com um inibidor da DPP-4 (sitagliptina), sulfonilureia ou insulina. O tratamento com dapagliflozina mais metformina em todas as doses originou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na HbA1c e na glucose plasmática em jejum (GPJ) em comparação com o controlo. Os efeitos glicémicos clinicamente relevantes mantiveram-se nas extensões a longo prazo até às 104 semanas. As reduções na HbA1c foram observadas em todos os subgrupos incluindo género, idade, raça, duração da doença e índice de massa corporal (IMC) basal. Adicionalmente, na 24 semana, foram observadas melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nas variações médias do peso corporal desde o valor inicial com a associação de dapagliflozina e metformina em comparação com o controlo. As reduções do peso corporal mantiveram-se nas extensões a longo prazo até às 208 semanas. Adicionalmente, o tratamento com dapagliflozina duas vezes por dia em associação à metformina mostrou ser eficaz e seguro em indivíduos com diabetes tipo 2. Além disso, dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo foram realizados em doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão.

Num estudo de resultados cardiovasculares (DECLARE), a dapagliflozina como adjuvante à terapêutica padrão reduziu acontecimentos cardiovasculares e renais em doentes com diabetes tipo 2.

Controlo glicémico

Terapêutica de associação adjuvante

Num estudo de não-inferioridade, controlado ativamente, de 52 semanas (com períodos de extensão de 52 e 104 semanas), avaliou-se a dapagliflozina 10 mg como terapêutica adjuvante à metformina em comparação com uma sulfonilureia (glipizida) como terapêutica adjuvante à metformina em indivíduos com controlo glicémico inadequado ($HbA1c > 6,5\%$ e $\leq 10\%$). Os resultados demonstraram uma redução média semelhante na $HbA1c$ desde o valor inicial até à 52 Semana, em comparação com a glipizida, demonstrando assim a não-inferioridade (Tabela 3). Na 104 Semana, a variação média ajustada de $HbA1c$ desde o valor inicial foi de $-0,32\%$ para a dapagliflozina e $-0,14\%$ para a glipizida, respetivamente. Na 208 Semana, a variação média ajustada desde o valor inicial de $HbA1c$ foi de $-0,10\%$ para dapagliflozina e $0,20\%$ para glipizida, respetivamente. Nas 52, 104 e 208 semanas, uma proporção significativamente menor de indivíduos no grupo tratado com dapagliflozina (3,5%, 4,3% e 5,0%, respetivamente) experimentou pelo menos um acontecimento de hipoglicemia em comparação com o grupo tratado com glipizida (40,8%, 47,0% e 50,0%, respetivamente). A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana e 208 Semana foi de 56,2% e 39,7% no grupo tratado com dapagliflozina e de 50,0% e 34,6% no grupo tratado com glipizida.

Tabela 3. Resultados na 52 Semana (LOCF^a) dum estudo controlado ativamente comparando a dapagliflozina à glipizida em associação à metformina

Parâmetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valor inicial (média)	7,69	7,74
Variação desde o valor inicial ^c	-0,52	-0,52
Diferença da glipizida + metformina ^c (IC 95%)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (média)	88,44	87,60
Variação desde o valor inicial ^c	-3,22	1,44
Diferença da glipizida + metformina ^c (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF: Última observação efetuada

^b Indivíduos aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

^c Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

^d Não-inferior à glipizida + metformina

* valor-p < 0,0001

A dapagliflozina em terapêutica adjuvante à metformina isolada, metformina em associação com sitagliptina, sulfonilureia ou insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina) resultou às 24 semanas em reduções médias estatisticamente significativas na $HbA1c$ em comparação com indivíduos tratados com placebo ($p < 0,0001$; Tabelas 4, 5 e 6). A dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia originou reduções estatisticamente significativas na $HbA1c$ às 16 semanas em comparação com indivíduos a receber placebo ($p < 0,0001$; Tabela 4).

As reduções na $HbA1c$ observadas na 24 Semana mantiveram-se nos estudos de associação combinada. No estudo de associação à metformina, as reduções na $HbA1c$ mantiveram-se até à 102 Semana ($-0,78\%$ e $0,02\%$ variação média ajustada desde o valor inicial para 10 mg e placebo, respetivamente). Na 48 Semana, para metformina mais sitagliptina, a variação média ajustada desde o valor inicial para a dapagliflozina 10 mg e placebo foi de $-0,44\%$ e $0,15\%$, respetivamente. Na

104 Semana para a insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo a metformina), as reduções na HbA1c foram de -0,71% e -0,06% da variação média ajustada desde o valor inicial para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente. Nas Semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável comparativamente aos valores iniciais em indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg com uma dose média de 76 UI/dia. No grupo placebo houve um aumento de 10,5 UI/dia e 18,3 UI/dia desde o valor inicial (dose média de 84 e 92 UI/dia) nas Semanas 48 e 104, respetivamente. A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na 104 Semana foi de 72,4% para o grupo de tratado com dapagliflozina 10 mg e 54,8% para o grupo placebo.

Numa análise separada de indivíduos a fazerem insulina mais metformina, foram observadas reduções semelhantes na HbA1c às observadas na população total do estudo em indivíduos tratados com dapagliflozina e insulina mais metformina. Na Semana 24, a variação na HbA1c desde o valor inicial em indivíduos tratados com dapagliflozina mais insulina com metformina foi -0,93%.

Tabela 4. Resultados até à 24 semana (LOCF^a) de estudos controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com metformina ou metformina mais sitagliptina

N ^c	Associação combinada					
	Metformina ¹		Metformina ^{1,b}		Metformina ¹ +Sitagliptina ²	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Valor inicial (média)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variação desde o valor inicial ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	0,02
Diferença do placebo ^d (IC 95%)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,35* (-0,52; -0,18)		-0,40* (-0,58; -0,23)	
Indivíduos (%) atingiram: HbA1c < 7%						
Ajustada para valor inicial	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (média)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variação desde o valor inicial ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferença do placebo ^d (IC 95%)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,88*** (-2,52; -1,24)		-1,87* (-2,61; -1,13)	

Abreviaturas: QD: uma vez por dia; BID: duas vezes por dia

¹Metformina ≥ 1500 mg/dia;

²Sitagliptina 100 mg/dia

^aLOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

^bEstudo controlado com placebo de 16-semanas

^cTodos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

^dMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + medicamento hipoglicemiante oral

**valor-p < 0,05 *versus* placebo + medicamento hipoglicemiante oral

***A variação percentual no peso corporal foi analisada como objetivo secundário chave (p < 0,0001); variação absoluta do peso corporal (em kg) foi analisada com valor-p nominal (p < 0,0001).

Tabela 5. Resultados de estudos de 24 semanas controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com metformina e uma sulfonilureia

	Associação combinada	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Valor inicial (média)	8,08	8,24
Varição desde o valor inicial ^c	-0,86	-0,17
Diferença do placebo ^c (IC 95%)	-0,69* (-0,89; -0,49)	
Indivíduos (%) atingiram:		
HbA1c < 7%		
Ajustada para valor inicial	31,8*	11,1
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (média)	88,57	90,07
Varição desde o valor inicial ^c	-2,65	-0,58
Diferença do placebo ^c (IC 95%)	-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹Metformina (formulações de libertação imediata ou prolongada) \geq 1500 mg/dia mais a dose máxima tolerada, que tem de ser pelo menos metade da dose máxima, de uma sulfonilureia durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização.

^aDoentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

^bHbA1c analisada usando LRM (análise longitudinal de medidas repetidas)

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

Tabela 6. Resultados na 24 Semana (LOCF^a) de um estudo controlado com placebo de dapagliflozina em associação com insulina (isolada ou com outros medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina)

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± medicamentos hipoglicemiantes orais²	Placebo + insulina ± medicamentos hipoglicemiantes orais²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valor inicial (média)	8,58	8,46
Variação desde o valor inicial ^c	-0,90	-0,30
Diferença do placebo ^c (IC 95%)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (média)	94,63	94,21
Variação desde o valor inicial ^c	-1,67	0,02
Diferença do placebo ^c (IC 95%)	-1,68* (-2,19; -1,18)	
Dose média diária de insulina (UD)¹		
Valor inicial (média)	77,96	73,96
Variação desde o valor inicial ^c	-1,16	5,08
Diferença do placebo ^c (IC 95%)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Indivíduos com redução de pelo menos 10% (%) da dose média diária de insulina	19,7**	11,0

^aLOCF: Última observação (anterior ou na data da primeira titulação da insulina, se necessário) efetuada

^bTodos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial e presença de medicamento hipoglicemiante oral

*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + insulina ± medicamento hipoglicemiante oral

**valor-p < 0,05 *versus* placebo + insulina ± medicamento hipoglicemiante oral

¹Regimes de titulação de insulina (incluindo ação rápida, intermédia, e insulina basal) apenas permitido no caso dos indivíduos que cumpriam os critérios de GPJ pré-definidos.

²Inicialmente, cinquenta por cento dos indivíduos estavam em monoterapia com insulina; 50% estavam a fazer 1 ou 2 medicamentos hipoglicemiantes orais em adição à insulina: Deste último grupo, 80% estava a fazer metformina isolada, 12% estava a fazer metformina mais terapêutica com sulfonilureia, e os restantes estavam a fazer outros medicamentos hipoglicemiantes orais.

Em associação com metformina em doentes sem tratamento prévio

Um total de 1.236 doentes sem tratamento prévio com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 12\%$) participaram em dois estudos controlados com substância ativa de 24 semanas de duração para avaliar a eficácia e segurança de dapagliflozina (5 mg ou 10 mg) em associação com metformina em doentes sem tratamento prévio *versus* terapêutica com os componentes individuais.

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação com metformina (até 2.000 mg por dia) originou melhorias significativas na HbA1c em comparação com os componentes individuais (Tabela 7), e originou reduções superiores na GPJ (em comparação com os componentes individuais) e peso corporal (em comparação com metformina).

Tabela 7. Resultados na 24 Semana (LOCF^a) de um estudo controlado com substância ativa de dapagliflozina e metformina em associação terapêutica em doentes sem tratamento prévio

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg + Metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valor inicial (média)	9,10	9,03	9,03
Varição desde o valor inicial ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença desde a dapagliflozina ^c (IC 95%)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Diferença desde a metformina ^c (IC 95%)		-0,01 (-0,22; 0,20)	

^aLOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada.

^bTodos os doentes aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação.

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

*valor-p < 0,0001.

Associação terapêutica com exenatido de libertação prolongada

Num estudo de 28 semanas, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, foi comparada a associação de dapagliflozina e exenatido de libertação prolongada (um agonista do recetor do GLP-1) com dapagliflozina em monoterapia e exenatido de libertação prolongada em monoterapia em indivíduos com controlo glicémico inadequado com metformina em monoterapia (HbA1c \geq 8% e \leq 12%). Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução na HbA1c em comparação com início do estudo. O grupo de tratamento da associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina 10 mg apresentou reduções superiores na HbA1c desde o início do estudo em comparação a exenatido de libertação prolongada em monoterapia e dapagliflozina em monoterapia (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados de um ensaio de 28 semanas de dapagliflozina e exenatido de liberação prolongada versus dapagliflozina em monoterapia e exenatido de liberação prolongada em monoterapia, em associação com metformina (doentes intenção de tratar)

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg QD + Exenatido de liberação prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW	Exenatido de liberação prolongada 2 mg QW + Placebo QD
N	228	230	227
HbA_{1c} (%)			
Inicial (média)	9,29	9,25	9,26
Varição desde o início ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Média da diferença desde o início entre a associação e o agente ativo em monoterapia (IC 95%)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Doentes (%) que atingiram HbA_{1c} ≤ 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporal (kg)			
Inicial (média)	92,13	90,87	89,12
Varição desde o início ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Média da diferença desde o início entre a associação e o agente ativo em monoterapia (IC 95%)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=uma vez por dia, QW=uma vez por semana, N=número de doentes, CI=intervalo confiança.

^a Média dos mínimos quadrados ajustada (MMQ) e diferença(s) nos grupos de tratamento na variação desde valores iniciais na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA_{1c} no início (< 9,0% ou ≥ 9,0%), semana, e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável.

*p < 0,001; **p < 0,01.

Valores-p são todos os valores-p ajustados para multiplicidade.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

Glucose plasmática em jejum

O tratamento com dapagliflozina em associação quer à metformina isolada (dapagliflozina 10 mg QD ou dapagliflozina 5 mg BID) quer à metformina mais sitagliptina, sulfonilureia ou insulina resultou em reduções estatisticamente significativas de GPJ (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) em comparação com placebo (-0,58 a 0,18 mmol/l [-10,4 a 3,3 mg/dl]) na 16 Semana (5 mg BID) ou na 24 Semana. Este efeito foi observado na 1 Semana de tratamento e manteve-se nos estudos com extensão até à 104 Semana.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de liberação prolongada resultou em reduções significativamente maiores da GPJ na 28 Semana: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), em

comparação com -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina em monoterapia ($p < 0,001$) e -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatido em monoterapia ($p < 0,001$).

Num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², o tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da GPJ na 24 Semana: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) comparativamente a -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo ($p=0,001$).

Glucose pós-prandial

O tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à sitagliptina mais metformina resultou em reduções de glucose pós-prandial em 2-horas, às 24 semanas e manteve-se até à 48 Semana.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada resultou em reduções significativamente maiores da glucose pós-prandial em 2 horas na 28 Semana em comparação com qualquer um dos agentes em monoterapia.

Peso corporal

A dapagliflozina em associação à metformina isolada ou metformina mais sitagliptina, sulfonilureia ou insulina (com ou sem adição de medicamentos hipoglicemiantes orais, incluindo metformina) resultou em reduções estatisticamente significativas de peso corporal até às 24 semanas ($p < 0,0001$, Tabelas 4, 5 e 6). Estes efeitos foram mantidos nos ensaios de longa duração. Às 48 semanas, a diferença para a dapagliflozina em associação com metformina mais sitagliptina em comparação com placebo foi de -2,07 kg. Às 102 semanas, a diferença para a dapagliflozina em associação à metformina em comparação com placebo, ou em associação à insulina em comparação com placebo foi de -2,14 e -2,88 kg, respetivamente.

Em terapêutica de associação à metformina, num estudo de não-inferioridade controlado com substância ativa, a dapagliflozina originou variações estatisticamente significativas do peso corporal em comparação com glipizida de -4,65 kg às 52 semanas ($p < 0,0001$, Tabela 3) que se mantiveram até às 104 e 208 semanas (-5,06 kg e -4,38 kg, respetivamente).

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada demonstrou reduções significativamente maiores de peso corporal em comparação com qualquer um dos agentes em monoterapia (Tabela 8).

Um estudo de 24 semanas, em 182 indivíduos diabéticos utilizando a absorciometria raios-X de dupla energia (DXA) para avaliar a composição corporal demonstrou reduções com dapagliflozina 10 mg mais metformina em comparação com placebo mais metformina, respetivamente, no peso corporal e na massa gorda corporal medidas por DXA ao invés de tecido magro ou perda de líquido. Num subestudo com imagiologia por ressonância magnética, o tratamento com dapagliflozina 10 mg mais metformina levou a uma diminuição numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina.

Tensão arterial

Numa análise agrupada pré-especificada de 13 estudos controlados com placebo, o tratamento com dapagliflozina 10 mg originou uma variação da tensão arterial sistólica desde o valor inicial de -3,7 mmHg e da tensão arterial diastólica de -1,8 mmHg *versus* tensão arterial sistólica de -0,5 mmHg e tensão arterial diastólica de -0,5 mmHg para o grupo placebo na 24 Semana. Reduções semelhantes foram observadas até às 104 semanas.

A associação terapêutica de dapagliflozina 10 mg e exenatido de libertação prolongada originou uma redução significativamente maior da tensão arterial sistólica na 28 Semana (-4,3 mmHg) em

comparação com dapagliflozina em monoterapia (-1,8 mmHg; $p < 0,05$) e exenatido de libertação prolongada em monoterapia (-1,2 mmHg; $p < 0,01$).

Em dois estudos de 12 semanas, controlados com placebo um total de 1.062 doentes com controlo inadequado da diabetes tipo 2 e hipertensão (apesar da pré-existência de tratamento estável com um IECA ou ARA num estudo e de um IECA ou ARA associado a tratamento anti-hipertensor adicional noutro estudo) foram tratados com dapagliflozina 10 mg ou placebo. Na Semana 12 para ambos os estudos, dapagliflozina 10 mg mais tratamento antidiabético habitual proporcionaram melhoria na HbA1c e diminuição da tensão arterial sistólica corrigida do placebo em média em 3,1 e 4,3 mmHg, respetivamente.

Num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFG_e ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², o tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da tensão arterial sistólica sentado na 24 Semana: -4,8 mmHg comparativamente a -1,7 mmHg para placebo ($p < 0,05$).

Doentes com HbA1c inicial $\geq 9\%$

Numa análise pré-especificada de indivíduos com valor inicial de HbA1c $\geq 9,0\%$, o tratamento com dapagliflozina 10 mg em associação à metformina resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na 24 Semana (variação média ajustada desde o valor inicial: -1,32% e -0,53% para a dapagliflozina e placebo, respetivamente).

Controlo glicémico em doentes com compromisso renal moderado CKD 3A (TFG_e ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73m²)

A eficácia de dapagliflozina foi avaliada num estudo específico em doentes diabéticos com uma TFG_e ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² com controlo glicémico inadequado a efectuar tratamento habitual. O tratamento com dapagliflozina resultou em reduções na HbA1c e no peso corporal comparativamente a placebo (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados na 24 Semana de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em doentes diabéticos com uma TFG_e ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Inicial (média)	8,35	8,03
Variação desde o valor inicial ^b	-0,37	-0,03
Diferença relativa ao placebo ^b (IC 95%)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Peso corporal (kg)		
Inicial (média)	92,51	88,30
Variação percentual desde o valor inicial	-3,42	-2,02
Diferença em percentagem da variação relativa ao placebo ^c (IC 95%)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Metformina ou cloridrato de metformina fizeram parte do tratamento habitual em 69,4% e 64,0% dos doentes nos grupos dapagliflozina e placebo, respetivamente.

^b Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

^c Derivado da média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

* $p < 0,001$

Resultados cardiovasculares e renais

O Efeito da Dapagliflozina em Acontecimentos Cardiovasculares (DECLARE) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo realizado para determinar o efeito da dapagliflozina em comparação com placebo nos resultados cardiovasculares quando adicionado ao tratamento padrão. Todos os doentes tinham diabetes *mellitus* tipo 2 e pelo menos dois fatores de risco cardiovascular adicionais (idade ≥ 55 anos nos homens ou ≥ 60 anos nas mulheres e um ou mais como dislipidemia, hipertensão ou hábitos tabágicos) ou doença cardiovascular estabelecida.

Dos 17.160 doentes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tinham doença cardiovascular estabelecida e 10.186 (59,4%) não tinham doença cardiovascular estabelecida. 8.582 doentes foram aleatorizados para dapagliflozina 10 mg e 8.578 para placebo, e foram seguidos durante uma mediana de 4,2 anos.

A idade média da população do estudo foi de 63,9 anos, 37,4% eram do sexo feminino. No total, 22,4% tinham diabetes há ≤ 5 anos, a duração média da diabetes foi de 11,9 anos. A HbA1c média foi de 8,3% e o IMC médio foi de 32,1 kg/m².

No início do estudo, 10,0% dos doentes tinham história de insuficiência cardíaca. A TFGe média foi de 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4% dos doentes tinham TFGe < 60 ml/min/1,73 m² e 30,3% dos doentes tinham micro- ou macroalbuminúria (razão de albumina/creatinina na urina [UACR] ≥ 30 a ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respetivamente).

A maioria dos doentes (98%) utilizava um ou mais medicamentos diabéticos no início do estudo, incluindo metformina (82%), insulina (41%) e sulfonilureia (43%).

Os parâmetros de avaliação (*endpoints*) primários foram o tempo para o primeiro acontecimento do composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (MACE) e o tempo para o primeiro acontecimento do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Os *endpoints* secundários foram o *endpoint* renal composto e mortalidade por todas as causas.

Acontecimentos cardiovasculares adversos major

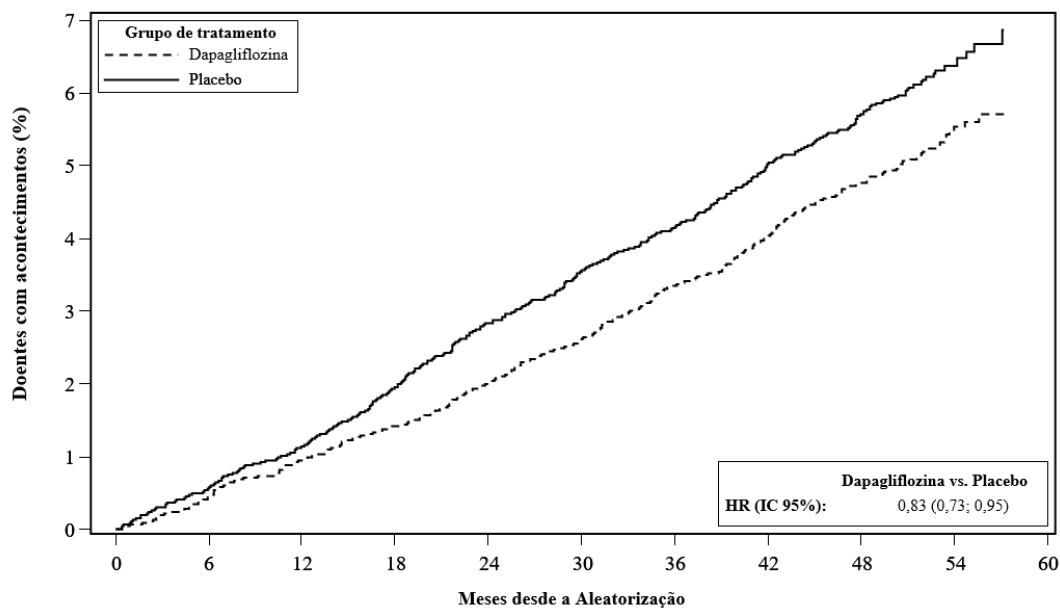
A dapagliflozina 10 mg demonstrou não-inferioridade *versus* placebo para o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquémico (unilateral $p < 0,001$).

Insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

A dapagliflozina 10 mg demonstrou superioridade *versus* placebo na prevenção do composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (Figura 1). A diferença no efeito do tratamento foi determinada pela hospitalização por insuficiência cardíaca, sem diferença na morte cardiovascular (Figura 2).

O benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo foi observado quer em doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida, com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo, e foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo idade, género, função renal (TFGe) e região.

Figura 1: Tempo até a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular



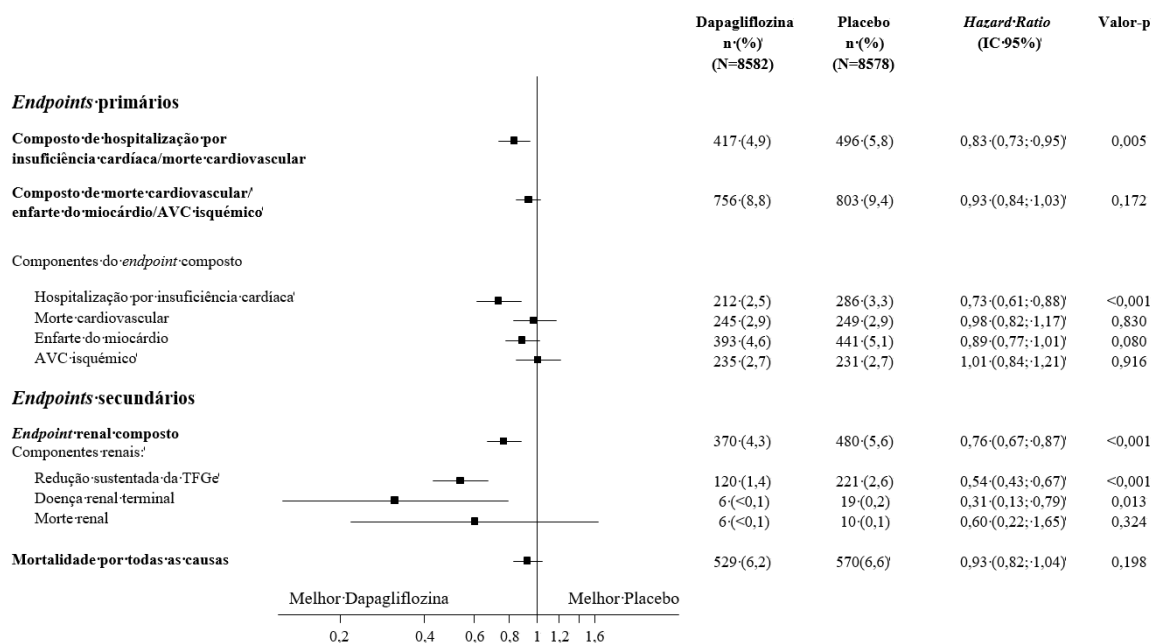
Doentes em risco										
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Doentes em risco é o número de doentes em risco no início do período.

HR=*Hazard ratio* (Probabilidade de risco) IC=Intervalo de confiança.

Os resultados nos *endpoints* primários e secundários são apresentados na Figura 2. A superioridade da dapagliflozina em relação ao placebo não foi demonstrada para MACE ($p=0,172$). O *endpoint* renal composto e a mortalidade por todas as causas não foram, portanto, testados como parte do procedimento de teste de confirmação.

Figura 2: Efeitos do tratamento para os *endpoints* primários compostos e os seus componentes e os *endpoints* secundários e componentes



Endpoint renal composto definido como: confirmação de redução sustentada $\geq 40\%$ na TFGe para TFGe < 60 ml/min/1,73 m² e/ou doença renal terminal (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, confirmação de TFGe < 15 ml/min/1,73 m² sustentada) e/ou morte renal ou cardiovascular.

Os valores-p são bilaterais. Os valores-p para os *endpoints* secundários e para os componentes individuais são nominais. O tempo até ao primeiro acontecimento foi analisado num modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no *endpoint* composto.

IC=intervalo de confiança.

Nefropatia

A dapagliflozina reduziu a incidência de acontecimentos do composto de confirmação de redução sustentada da TFGe, doença renal terminal, morte renal ou cardiovascular. A diferença entre os grupos foi determinada por reduções nos acontecimentos dos componentes renais; redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal (Figura 2).

O *hazard ratio* para o tempo até nefropatia (redução sustentada da TFGe, doença renal terminal e morte renal) foi 0,53 (IC 95% 0,43; 0,66) para dapagliflozina *versus* placebo.

Adicionalmente, a dapagliflozina reduziu o aparecimento *de novo* de albuminúria sustentada (*hazard ratio* 0,79 [IC 95% 0,72; 0,87]) e originou uma regressão superior da macroalbuminúria (*hazard ratio* 1,82 [IC 95% 1,51; 2,20]) em comparação com o placebo.

Metformina

O estudo prospectivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glucose na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de dieta isolada demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta

- isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0023$, e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p=0,0034$;
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, $p=0,017$;
 - uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ($p=0,011$) e *versus* a combinação dos grupos de sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos ($p=0,021$);
 - uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isolada, ($p=0,01$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ebysect em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A associação dos comprimidos Ebysect é considerada bioequivalente à administração concomitante das doses correspondentes de dapagliflozina e cloridrato de metformina administradas conjuntamente em comprimidos individuais.

Comparou-se a farmacocinética da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia e da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia em indivíduos saudáveis. A administração da dapagliflozina 5 mg duas vezes por dia resultou em exposições (AUC_{ss}) globais semelhantes às da dapagliflozina 10 mg uma vez por dia durante o período de 24-horas. Como esperado, a dapagliflozina 5 mg administrada duas vezes por dia em comparação com a dapagliflozina 10 mg uma vez por dia resultou num pico mais baixo das concentrações (C_{max}) plasmáticas da dapagliflozina e mais elevado das concentrações (C_{min}) plasmáticas da dapagliflozina.

Interação com os alimentos

A comparação da administração deste medicamento em voluntários saudáveis após uma refeição rica em gorduras ou após o estado de jejum resultou na mesma extensão de exposição para ambas dapagliflozina e metformina. A refeição originou um atraso de 1 a 2 horas no pico das concentrações e uma diminuição da concentração plasmática máxima de 29% para a dapagliflozina e 17% para a metformina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

População pediátrica

A farmacocinética não foi estudada na população pediátrica.

Os textos seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais deste medicamento.

Dapagliflozina

Absorção

A dapagliflozina foi rapidamente e bem absorvida após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da dapagliflozina foram geralmente atingidas num período de 2 horas

após administração no estado de jejum. No estado estacionário, a média geométrica dos valores C_{max} e AUC_{τ} para dapagliflozina após administração uma vez por dia de doses de 10 mg de dapagliflozina foi de 158 ng/ml e 628 ng h/ml, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração de uma dose de 10 mg é de 78%.

Distribuição

A dapagliflozina liga-se às proteínas em aproximadamente 91%. A ligação às proteínas não se modificou em vários estados de doença (p.ex. compromisso renal ou hepático). No estado estacionário o volume de distribuição médio da dapagliflozina foi 118 litros.

Biotransformação

A dapagliflozina é extensamente metabolizada, principalmente para produzir dapagliflozina 3-O-glicuronídeo, que é um metabolito inativo. Nem a dapagliflozina 3-O-glicuronídeo nem outros metabolitos contribuem para os efeitos hipoglicemiantes. A formação de dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rim, e o metabolismo mediado pelo CYP foi uma via menor de eliminação nos humanos.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg, a semivida ($t_{1/2}$) terminal plasmática média para a dapagliflozina foi de 12,9 horas. A depuração sistémica total média da dapagliflozina administrada por via intravenosa foi de 207 ml/min. A dapagliflozina e os metabolitos relacionados são eliminados essencialmente via excreção urinária, sendo menos de 2% na forma de dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg de dapagliflozina- $[C^{14}]$, recuperou-se 96%, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose foi excretada na forma de fármaco de origem.

Linearidade

A exposição à dapagliflozina aumentou proporcionalmente com o aumento da dose da dapagliflozina ao longo do intervalo 0,1 a 500 mg e a sua farmacocinética não sofreu alterações ao longo do tempo após doses diárias repetidas durante 24 semanas.

Populações especiais

Compromisso renal

No estado estacionário (dapagliflozina 20 mg, uma vez por dia, durante 7 dias), os indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (determinado por depuração plasmática de iohexol) tiveram exposições sistémicas médias à dapagliflozina que foram 32%, 60% e 87% superiores, respetivamente, aos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal. No estado estacionário, a excreção urinária de glucose nas 24-horas foi altamente dependente da função renal e foram excretadas 85, 52, 18 e 11 g de glucose/dia por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e função renal normal ou compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. O impacto da hemodiálise na exposição à dapagliflozina não é conhecido.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes *Child-Pugh* A e B), os valores médios da C_{max} e da AUC da dapagliflozina foram 12% e 36% mais elevados, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis. Estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Em indivíduos com compromisso hepático grave (classe *Child-Pugh* C) a C_{max} e a AUC médias da dapagliflozina foram 40% e 67% mais elevadas do que os controlos saudáveis, respetivamente.

Idosos (≥ 65 anos)

Não existe um aumento clinicamente significativo na exposição baseado apenas na idade em indivíduos até aos 70 anos de idade. Contudo, pode ser esperado um aumento na exposição devido à diminuição da função renal relacionado com a idade. Não existem dados suficientes para permitir conclusões relativamente à exposição em doentes com idade > 70 anos.

Género

Calcula-se que a AUC_{ss} média da dapagliflozina no sexo feminino seja aproximadamente 22% mais elevada do que no sexo masculino.

Raça

Não existiram diferenças clinicamente relevantes nas exposições sistémicas entre as raças caucasiana, negra ou asiática.

Peso corporal

Foi observado que a exposição à dapagliflozina diminui com o aumento de peso. Consequentemente, os doentes com baixo peso podem apresentar uma exposição ligeiramente aumentada e os doentes com elevado peso uma exposição ligeiramente diminuída. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas.

População pediátrica

A farmacocinética não foi estudada na população pediátrica.

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de metformina, a t_{max} é atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Com as doses e regimes posológicos habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas no período de 24-48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que os níveis plasmáticos máximos da metformina (C_{max}) não excederam 4 µg/ml, mesmo nas doses máximas.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é desprezável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, registando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d médio oscilou entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas.

Populações especiais

Compromisso renal

Nos doentes com função renal diminuída (baseada na medição da depuração da creatinina), ocorre prolongamento da semivida plasmática e sanguínea da metformina, e a redução da depuração renal é proporcional à redução da creatinina, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Administração concomitante de dapagliflozina e metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Os textos seguintes refletem os dados de segurança pré-clínica das substâncias ativas individuais de Ebymect.

Dapagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade. A dapagliflozina não induziu tumores quer em murganhos ou ratos em quaisquer das doses avaliadas nos estudos de carcinogenicidade a dois-anos.

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A administração direta de dapagliflozina a ratos jovens recém-desmamados, e a exposição indireta no fim da gravidez (período de tempo correspondente ao segundo e terceiro trimestres de gravidez no que respeita a maturação renal humana) e aleitamento, estão associados a um aumento da incidência e/ou gravidade das dilatações da pelve renal e tubulares nos descendentes.

Num estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi diretamente administrada a ratos jovens desde o dia 21 pós-parto até ao dia 90 pós-parto, foram notificadas dilatações da pelve renal e tubulares para todos os níveis de dose; a exposição das crias à dose mais baixa testada foi ≥ 15 vezes a dose humana máxima recomendada. Estas observações foram associadas a um aumento do peso do rim relacionado com a dose e a um aumento macroscópico do rim observado em todas as doses. As dilatações da pelve renal e tubulares observadas em animais juvenis não foram completamente reversíveis no período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Num estudo independente de desenvolvimento pré e pós-parto, ratos reprodutores foram tratados desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 pós-parto, e as crias foram expostas indiretamente *in utero* e ao longo do aleitamento. (Um estudo satélite foi realizado para avaliar a exposição à dapagliflozina no leite e crias.) Foi observado um aumento da incidência ou gravidade da dilatação da pelve renal na descendência adulta das mães tratadas embora apenas com a dose máxima testada (a exposição à dapagliflozina do conjunto de mães e crias foi 1.415 vezes e 137 vezes, respetivamente, os valores humanos na dose humana máxima recomendada). Adicionalmente a toxicidade no desenvolvimento foi limitada a reduções no peso corporal das crias relacionadas com a dose, e apenas observadas para doses ≥ 15 mg/kg/dia (associadas com exposições das crias que são ≥ 29 vezes os valores humanos da dose humana máxima recomendada). Toxicidade materna foi evidente apenas para a dose máxima testada, e limitada a reduções transitórias no peso corporal e consumo de alimentos com a dose. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) para toxicidade de desenvolvimento, na dose mais baixa testada, está associado à exposição sistémica múltipla materna que é aproximadamente 19 vezes o valor humano da dose humana máxima recomendada.

Adicionalmente em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com os períodos de maior organogénese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem de desenvolvimento em coelhos em qualquer dose testada; a dose máxima testada está associada com uma exposição sistémica múltipla de aproximadamente 1.191 vezes a dose humana máxima recomendada. Nos ratos, a dapagliflozina não foi nem embriofetal nem teratogénica para exposições até 1.441 vezes a dose humana máxima recomendada.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidroxiopropilcelulose (E463)
Celulose microcristalina (E460(i))
Estearato de magnésio (E470b)
Carboximetilamido sódico tipo A

Revestimento

Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/Alu.

Dimensão das embalagens

14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis de dose unitária.

Embalagem múltipla contendo 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/15/1051/001 Ebymect 5 mg/850 mg 14 comprimidos

EU/1/15/1051/002 Ebymect 5 mg/850 mg 28 comprimidos

EU/1/15/1051/003 Ebymect 5 mg/850 mg 56 comprimidos

EU/1/15/1051/004 Ebymect 5 mg/850 mg 60 comprimidos

EU/1/15/1051/005 Ebymect 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimido (dose unitária)

EU/1/15/1051/006 Ebymect 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimidos (embalagem múltipla)

Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/15/1051/007 Ebymect 5 mg/1.000 mg 14 comprimidos

EU/1/15/1051/008 Ebymect 5 mg/1.000 mg 28 comprimidos

EU/1/15/1051/009 Ebymect 5 mg/1.000 mg 56 comprimidos

EU/1/15/1051/010 Ebymect 5 mg/1.000 mg 60 comprimidos

EU/1/15/1051/011 Ebymect 5 mg/1.000 mg 60 x 1 comprimido (dose unitária)

EU/1/15/1051/012 Ebymect 5 mg/1.000 mg 196 (2 x 98) comprimidos (embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.